Hypertonie und Endothelfunktion

Einfluss von L-Arginin auf die Gefäßgesundheit

12.09.2017 10:11 Uhr

Von Jan-Christoph Kattenstroth / Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie belegt Wirksamkeit und Verträglichkeit der ergänzend bilanzierten Diät Telcor® Arginin plus bei Personen mit erhöhtem Blutdruck. Anhand des primären Endpunkts wurde eine signifikante Verbesserung der Gefäßfunktion konfirmativ nachgewiesen. Damit einher ging eine Verbesserung der Durchblutung sowie eine Blutdruckabsenkung – insbesondere in der Nacht.

In Deutschland werden von allen Krankheiten am häufigsten Herz-Kreislauf-Erkrankungen diagnostiziert. Den Spitzenplatz unter ihnen nimmt die essenzielle Hypertonie ein. Allein im Jahr 2012 wurden in Deutschland 2,9 Millionen Menschen wegen einer Krankheit des Herz- Kreislauf-Systems stationär behandelt (1).



Bei Hypertonikern kann die Einnahme einer Kombination aus L-Arginin und B-Vitaminen die Gefäßfunktion und Durchblutung verbessern.
Foto: iStock/mangostock

Entscheidend für die Gefäßgesundheit und die Regulation des Blutdrucks ist der flüchtige Botenstoff Stickstoffmonoxid (NO), der physiologisch ausschließlich aus der semi-essenziellen Aminosäure L-Arginin hergestellt werden kann. In den 1980er-Jahren konnte gezeigt werden, dass NO von der inneren Schicht der Gefäßwand – dem Endothel – selbst produziert wird, sofern L-Arginin als Ausgangsstoff vorhanden ist. NO hat neben der Vasodilatation noch weitere schützende Eigenschaften: Es hemmt die Thrombozytenaggregation, die Monozyten-Adhäsion, die Proliferation glatter Muskelzellen, die Superoxidbildung (O2-Radikale) und die Oxidation von Fetten (LDL). Da die Menge des gebildeten NO überwiegend von der Substratkonzentration – also dem Vorhandensein von ausreichend L-Arginin – abhängt, ist demnach eine ausreichende L-Arginin-Zufuhr essenziell.

Die positiven Eigenschaften von L-Arginin auf die Gefäßgesundheit sind heute in der Wissenschaft etabliert. Im Jahr 2016 wurden rund um L-Arginin mehr als 750 Humanstudien veröffentlicht, obwohl die ersten wegweisenden Forschungen zu L-Arginin bereits zu Beginn der 1990er-Jahre stattfanden.

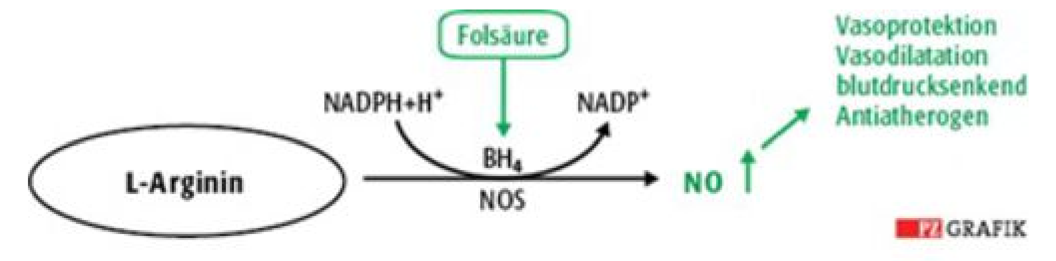


Abbildung 1: Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) im Endothel durch die NO-Synthase mit Folsäure als Co-Faktor aus dem einzigen Substrat: L-Arginin
Grafiken: Stephan Spitzer

Eine Reihe von Studien zeigte bereits, dass eine gezielte Gabe (Supplementierung) von L-Arginin die NO-Synthese verstärkt. Klinische Studien zeigen zudem, dass die orale Supplementierung von L-Arginin zu einer signifikanten Verbesserung der Gefäßfunktion bei Patienten mit Bluthochdruck führt (2, 3). Aus den genannten Ergebnissen resümieren die Autoren, dass durch die orale Gabe von L-Arginin gefäßschützende Effekte erzielt werden können, die das Risiko für Erkrankungen wie Arteriosklerose oder Bluthochdruck reduzieren. Diese Erkenntnisse führten im Jahr 2004 zu der Feststellung, dass der Transport und die Bioverfügbarkeit von L-Arginin bei Personen mit hohem Blutdruck verringert ist (4, 5). In einer 2016 veröffentlichten Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass Typ-2-Diabetiker im Vergleich zu Kontrollpersonen deutlich niedrigere Serum-Arginin-Spiegel aufweisen und dass die niedrigen Arginin-Spiegel invers mit dem HbA_{1c}-Wert korreliert sind (6). Im Jahr 2009 beschrieb eine Metaanalyse mit 13 eingeschlossenen Studien die positiven Eigenschaften von L-Arginin auf das vaskuläre Endothel (7). Diese Ergebnisse wurden im Jahr 2011 durch eine weitere groß angelegte Metaanalyse mit 11 Studien untermauert. Sie zeigte, dass die orale Gabe von L-Arginin sowohl den systolischen, als auch den diastolischen Blutdruck signifikant senken kann (8).

Diese umfangreiche Studienlage wird nun durch eine aktuelle klinische Studie nach Goldstandard-Design erweitert, in der die positiven synergistischen Effekte einer Kombination von L-Arginin und B-Vitaminen auf die Gefäßgesundheit nachgewiesen werden konnten (9).

Prüfpräparat und Studiendesign

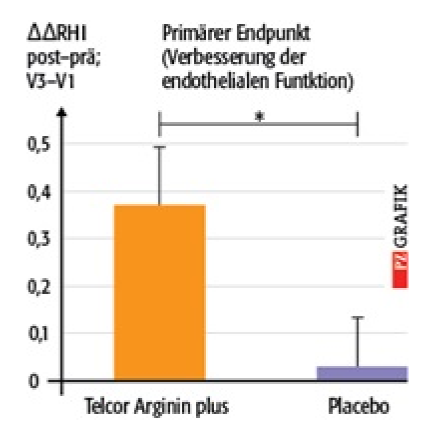


Abbildung 2: Signifikante Verbesserung der Gefäßfunktion nach 3-monatiger Einnahme von »Telcor® Arginin plus«

Die Studie untergliederte sich in zwei Phasen. In der ersten Phase wurde ein placebokontrolliertes, doppelblindes, randomisiertes Parallelgruppen-Studiendesign über 3 Monate durchgeführt. In der zweiten Phase (Follow-Up) erhielten alle Studienteilnehmer das Verum-Präparat über einen Interventionszeitraum von 6 Monaten. Die Probanden nahmen über einen Zeitraum von insgesamt 6 Monaten jeweils 2 Filmtabletten am Morgen und am Abend zu den Mahlzeiten ein. Auf diese Weise wurde das Prüfpräparat Telcor Arginin plus, welches als ergänzend bilanzierte Diät in Apotheken erhältlich ist, in der empfohlenen Tagesverzehrmenge eingenommen (2 x 2 Filmtabletten pro Tag, entsprechend pro Tag: 2,4 g L-Arginin, 3 mg Vitamin B_6, 0,4 mg Folsäure und 2 µg Vitamin B_{12}.) Die Placeboprodukte entsprachen optisch dem Verumprodukt, enthielten jedoch keine aktiven Inhaltsstoffe.

Die Studie wurde mit insgesamt 81 Probanden (Alter 53,8 ± 5,8 Jahre, BMI 25,3 ± 2,7 kg/m^2, 37 Prozent weiblich) durchgeführt. Die Teilnehmer wurden entweder in die Verum- (n = 40) oder Placebo-Gruppe (n = 41) randomisiert. Die wichtigsten Einschlusskriterien waren: Leicht bis moderat erhöhter Blutdruck (hochnormal und Subgruppe »borderline«, Grad 1: 130 bis ≤ 149 mmHg systolischer Blutdruck), der nach klinischer Bewertung anderer Risikofaktoren (Endorganschäden, Diabetes, klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung), definiert anhand der Leitlinie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie der Deutschen Hochdruckliga e.V. (DHL), keiner medikamentösen Therapie bedurfte. Der Blutdruck wurde berechnet als Mittelwert des 7-Tage Blutdrucktagebuchs vor der ersten Untersuchung. Als Ausschlusskriterien wurden ein BMI > 30 kg/m^2, Schlaf-Apnoe, Einnahme von Antihypertensiva oder Lipidsenkern (Statinen), schwere kardiovaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall, Herzinfarkt et cetera) oder kardiovaskuläre Erkrankungen, die einer medikamentösen Therapie bedürfen, festgelegt.

Methodik

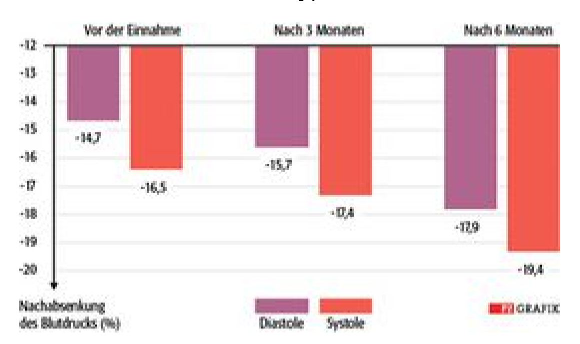


Abbildung 3: Signifikante Verbesserung der Blutdruck-Nachtabsenkung in der »Telcor® Arginin plus«-Gruppe

Die Gefäßfunktion als vordefinierter, konfirmativ zu prüfender primärer Endpunkt wurde mit dem standardisierten Diagnose-Tool EndoPAT® der Firma Itamar Medical Ltd., Israel, gemessen. Hierbei wird der Blutfluss mittels Sensor am Finger gemessen, während über einen Clip der Tonus der peripheren Arterien (PAT = peripheral artery tone) anhand der pulsatilen Volumenänderung im Gefäß erfasst wird. Nach einer initialen Messung wird der Blutfluss 5 Minuten am Oberarm gestaut und nach Öffnung der Stauung die gefäßabhängige Erweiterung der Blutgefäße gemessen. Durch den Blutruckfluss nach Okklusion wird ein Scherstress ausgelöst, welcher die NO-Freisetzung und nachfolgend eine Weitung der Gefäße auslöst. Die Daten vor und nach der Ischämie-Zeit werden automatisch durch die integrierte Software analysiert. Je stärker diese Reaktion, also die Weitung der Blutgefäße ist, desto besser ist auch die Gefäßfunktion. Gemessen wurde die Gefäßfunktion vor und nach einer standardisierten Sahnemahlzeit (30-prozentige Sahne, 3 ml/kg Körpergewicht), da bekannt ist, dass diese eine signifikante und validierte Beeinträchtigung der Gefäßfunktion auslöst (10).

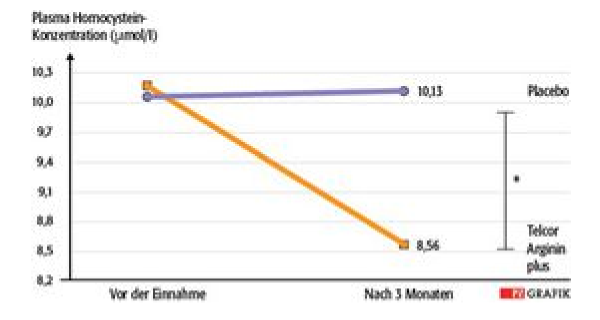


Abbildung. 4: Signifikante Reduktion der Homocysteinspiegel im Plasma in der »Telcor® Arginin plus«-Gruppe

Die computerbasierte Auswertung gewährleistet eine benutzerunabhängige Messung der endothelialen Gefäßfunktion mit hoher Reproduzierbarkeit. Externe Einflüsse wurden durch Messungen zur gleichen Tageszeit und bei konstanter Raumtemperatur minimiert. Der Primärzielparameter war die fettinduzierte Veränderung des sogenannten Reactive Hyperemia Index (RHI) nach 3-monatiger Interventionszeit, also die vasodilatative Reaktion des Gefäßes nach Okklusion (ΔΔRHI). Die Validität dieses Verfahrens wurde durch eine große Anzahl an Studien bestätigt (11).

Die Erfassung des Blutdrucks erfolgte durch die Probanden mittels ambulanten Blutdrucktagebuch, welches jeweils 7 Tage vor den Visiten 1 bis 5 geführt wurde, sowie durch 24h-Blutdruckmessungen (Boso® TM-2430 PC 2), bei der die Werte alle 15 Minuten und in der Nacht alle 30 Minuten erhoben wurden.

Die Analyse des Homocysteinspiegels erfolgte mittels HPLC im Plasma. Um die Probenstabilität zu gewährleisten, wurden für die Blutentnahme Spezialmonovetten von Sarstedt (S-Monovette® 2.7ml HCY/Z-Gel) verwendet.

Wirksamkeit

Anhand des primären Zielkriteriums konnte in der Verum-Gruppe nach 3-monatiger Supplementation im Vergleich zu Placebo eine signifikant bessere Gefäßfunktion ($p = 0{,}0349$) nachgewiesen werden. Während sich in der Placebo-Gruppe die Differenz des RHI nach Supplementation um 0,031±0,100 steigerte ($p = 0{,}7583$), war der Anstieg in der Verum-Gruppe mit 0,371±0,122 hoch signifikant ($p = 0{,}00439$) und betrug im Vergleich zu Placebo das 12-Fache. Die Ergebnisse weisen eindeutig den positiven Einfluss von Telcor Arginin plus auf die Gefäßfunktion und die Durchblutung nach.

Während der ersten drei Monate sank der systolische Blutdruck in beiden Gruppen signifikant. Im weiteren Verlauf stagnierte der Blutdruckabfall in der Placebo-Gruppe, während die Blutdruckwerte in der Verum-Gruppe weiter zurückgingen. Der diastolische Blutdruck sank hier signifikant ($p < 0.05$), während in der Placebo-Gruppe keine signifikante Reduktion des Blutdrucks nachgewiesen wurde ($p = 0.093$). Insgesamt sank der Blutdruck in der Verum-Gruppe nach 6 Monaten um circa 5 mmHg systolisch und circa 3,5 mmHg

diastolisch (2 mmHg nach 3 Monaten). Hervorzuheben ist zudem die signifikante Verbesserung der Blutdruck-Nachtabsenkung: Nach 6 Monaten reduzierte sich der systolische Blutdruck in der Nacht signifikant um 17,9 Prozent und der diastolische Blutdruck um 19,4 Prozent. Dies ist für die Praxis insofern bedeutsam, als das Fehlen der nächtlichen Blutdrucksenkung bei sogenannten »Non-dipper-Patienten« mit einem deutlich erhöhten kardio- und cerebrovaskulären Risiko assoziiert ist.

Zusätzlich sank in der Telcor Arginin plus-Gruppe der Homocysteinspiegel im Plasma nach Supplementation im Vergleich zu Placebo signifikant von 10,2 ± 4,2 µmol/l auf 8,56 ± 2,04 µmol/l ($p = 0.0001$).

Verträglichkeit

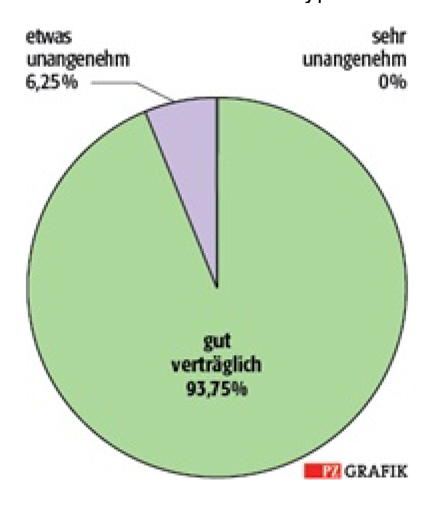


Abbildung 5: Verträglichkeit des Prüfpräparates

Die Verträglichkeit des Studienproduktes wurde anhand von drei Kategorien durch die Probanden bewertet (gut verträglich, etwas unangenehm, sehr unangenehm). Grundsätzlich wurde das Produkt gut vertragen. Es wurden keine relevanten negativen Effekte angegeben. Nach dem Interventionszeitraum werteten 93,75 Prozent der Teilnehmer das Produkt als gut verträglich. 6,25 Prozent werteten die Verträglichkeit, vorwiegend aufgrund der Größe der Filmtabletten, als etwas unangenehm. Hervorzuheben ist, dass kein Teilnehmer die Einnahme als sehr unangenehm bezeichnete.

Während der kompletten Studiendauer wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet, die im Zusammenhang mit dem eingenommenen Prüfpräparat standen.

Fazit

Die vorliegende randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie bestätigt die wirksame und sichere Anwendung der in der ergänzend bilanzierten Diät Telcor Arginin plus (Apotheke) enthaltenen Nährstoffkombination von L-Arginin, Vitamin B_6, B_{12} und Folsäure. Die Auswertung des vordefinierten primären Endpunkts zur Wirksamkeit zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit der L-Arginin/B-Vitamin-Kombination gegenüber Placebo in Bezug auf die Verbesserung der Gefäßfunktion. Zudem wurden alle drei untersuchten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Endothelfunktion, Blutdruck und Homocysteinspiegel) positiv beeinflusst. Die Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit, Sicherheit und Effektivität von Telcor Arginin plus als ergänzende bilanzierte Diät und bilden die Basis für eine evidenzbasierte Beratung zum Diätmanagement von Herz-Kreislauf-Patienten in der Apotheke. /

PZ-Originalia . . .

In der Rubrik Originalia werden wissenschaftliche Untersuchungen und Studien veröffentlicht. Eingereichte Beiträge sollten in der Regel den Umfang von vier Druckseiten nicht überschreiten und per E-Mail geschickt werden. Die PZ behält sich vor, eingereichte Manuskripte abzulehnen. Die veröffentlichten Beiträge geben nicht grundsätzlich die Meinung der Redaktion wieder.

redaktion@avoxa.de

Literatur

1. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2013.
2. Lekakis, J.P., et al., Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. Int J Cardiol, 2002. 86(2-3): p. 317-23.
3. Bode-Boger, S.M., et al., Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. Vasc Med, 2003. 8(2): p. 77-81.
4. Gokce, N., L-arginine and hypertension. J Nutr, 2004. 134(10 Suppl): p. 2807S-2811S; discussion 2818S-2819S.
5. Moss, M.B., et al., Diminished L-arginine bioavailability in hypertension. Clin Sci (Lond), 2004. 107(4): p. 391-7.
6. Ganz, T., et al., Serum ADMA and arginine levels predict micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev, 2016.
7. Bai, Y., et al., Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr, 2009. 89(1): p. 77-84.
8. Dong, J.Y., et al., Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Am Heart J, 2011. 162(6): p. 959-65.
9. Menzel, D., H. Haller, M. Wilhelm and H. Robenek, L-Arginine and B vitamins improve endothelial function in subjects with mild to moderate blood pressure elevation. European Journal of Nutrition 2016, DOI 10.1007/s00394-016-1342-6.
10. Borucki, K., et al., Addition of 2.5 g L-arginine in a fatty meal prevents the lipemia-induced endothelial dysfunction in healthy volunteers. Atherosclerosis, 2009. 205(1): p. 251-4.
11. Hamburg, N.M., et al., Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation, 2008. 117(19): p. 2467-74.

Kontakt
Dr. Jan-Christoph Kattenstroth
Leitung Medical Affairs, QUIRIS Healthcare
Isselhorster Str. 260
33334 Gütersloh
E-Mail: kattenstroth@quiris.de

- Außerdem in dieser Ausgabe...